Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
der Universität Würzburg
Leiter: Professor Dr.med. W. Börner

ZUR BESTIMMUNG DES FREIEN THYROXIN IM SERUM MIT DEM IMMO-PHASE-ASSAY®

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN MIT DEM "FREIES-THYROXIN-INDEX" IN DER DIAGNOSTIK VON SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Helmut Fichte
aus Beuthen/Oberschlesien

Würzburg, den 2. Juni 1980

Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
der Universität Würzburg
Leiter: Professor Dr.med. W. Börner

ZUR BESTIMMUNG DES FREIEN THYROXIN IM SERUM MIT DEM IMMO-PHASE-ASSAY®

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN MIT DEM "FREIES-THYROXIN-INDEX" IN DER DIAGNOSTIK VON SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Helmut Fichte
aus Beuthen/Oberschlesien

Würzburg, den 2. Juni 1980

Referent:	Professor Dr.med. W. Börner
Korreferent:	Professor Dr.med. H. Franke
Dekan:	Professor Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juli 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meiner Frau

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0033

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	BESCHREIBUNG DER In-VITRO-TESTS ZUR BESTIMMUNG DES FT_4-I	3
	2.1. T_4-CPBA	3
	2.2. T_3-Uptakte (T_3U)	3
	2.3. Index für das freie Thyroxin (FT_4-I)	4
3.	DER FT_4(RIA)-Test (IMMO-PHASE®) FÜR DAS FREIE THYROXIN	6
	3.1. Reaktionen zwischen freiem Thyroxin, gebundenem Thyroxin und spezifischen Trägerproteinen im Serum	6
	3.2. Prinzip des FT_4(RIA)-Tests	7
	3.3. Methodik des FT_4(RIA)-Tests	8
	3.4. Gleichzeitige Durchführung des T_4(RIA)-Tests	9
	3.5. Präzision des FT_4(RIA)-Tests	10
4.	KLINISCHE PRÜFUNG DES FT_4(RIA)-TESTS	12
	4.1. Allgemeines zur Durchführung des Simultanvergleiches	12
	4.2. Untersuchungsgut	12
	4.3. Normalbereiche und Mittelwerte	13
	4.4. Diagnostische Treffsicherheit der verschiedenen Testarten	14
	4.5. Veränderungen der Testwerte in der Schwangerschaft	21
5.	VERBESSERTES VERFAHREN DER BERECHNUNG DES FT_4(RIA)-TESTS	24
6.	DISKUSSION	27
	6.1. Bedeutung des freien Thyroxins	27
	6.2. Zur Methodik	30
	6.3. Zur klinischen Prüfung	31
7.	ZUSAMMENFASSUNG	33
	LITERATURVERZEICHNIS	I - V

Verzeichnis der Abkürzungen

T_4	Tetrajodthyronin, Thyroxin
T_3	Trijodthyronin
TBG	Thyroxine Binding Globuline, Thyroxin bindendes Globulin
TBPA	Thyroxine Binding Praealbumine, Thyroxin bindendes Praealbumin
TBA	Thyroxine Binding Albumine, Thyroxin bindendes Albumin
FT_4	Freies Thyroxin (nicht an Proteine gebunden)
FT_4-I	"Freies-Thyroxin-Index" (hier Produkt von T_3U- und T_4-Test)
T_3U-Test	T_3-Uptake-Test, Test zur Bestimmung der freien Bindungskapazität der spezifischen Trägerproteine für Schilddrüsenhormone
RIA	Radio-Immuno-Assay
T_4-Test	Tetrajodthyronin-In-vitro-Test zur Bestimmung des Gesamtthyroxins
T_4-CPBA	T_4-Test mittels competitiver Eiweiß-bindungsanalyse
CPM	Counts per minute
VK	Variationskoeffizient
n	Fallzahl
$\bar{x}$	arithmetischer Mittelwert
$\tilde{x}$	Median
s	Standardabweichung
E	Euthyreosen
H	Hyperthyreosen
M	Hypothyreosen (Myxödem)
Ov	Patientinnen unter östrogenhaltigen Ovulationshemmern
G	Gravide
NE	chronisch Nierenkranke
P	Irrtumswahrscheinlichkeit

1. EINLEITUNG

Die Schilddrüse produziert und sezerniert zwei Hormone: das Tetrajodthyronin (T_4) und das Trijodthyronin (T_3). Nach der gegenwärtig gültigen Meinung wird T_4 ausschließlich in der Schilddrüse produziert, während T_3 zum größeren Teil in der Peripherie durch Monodejodierung aus T_4 entsteht.

Ein direktes Erfolgsorgan für die Schilddrüsenhormone gibt es nicht; die Körperzellen werden in unterschiedlicher Weise beeinflußt. Ein einheitlicher biochemischer Vorgang ist nicht bekannt, der die Wirkungsweise der Schilddrüsenhormone erklären könnte. Nach den heutigen Vorstellungen beeinflussen die Schilddrüsenhormone Mitochondrien und Zellatmung; sie sind für Zelldifferenzierung, Wachstum und Eiweißsynthese mitverantwortlich und wirken auf den Fett-, Calcium- und Kohlenhydratstoffwechsel. Seit langem kennen wir die Wechselwirkung auf das Nerven- und Muskelsystem sowie das Herz-Kreislauf-System (18, 24).

Das von der Schilddrüse ins Blut abgegebene T_4 zirkuliert dort fast ausschließlich an spezifische Trägerproteine gebunden, und zwar ungefähr 60 % an thyroxinbindendes Globulin (TBG), 30 % an thyroxinbindendes Praealbumin (TBPA) und 10 % an thyroxinbindendes Albumin (TBA). Der gebundene Hormonanteil ist stoffwechselinaktiv. Der ungebundene, stoffwechselaktive Anteil des Gesamt-T_4 beträgt etwa 0,05 % und wird "freies T_4" (FT_4) genannt (24).

Bei der direkten Bestimmung des FT_4 ergeben sich neben der geringen Menge - vor allem wegen der Wechselbeziehung zwischen gebundenem und freiem Thyroxin - für die klinische Routine erhebliche Schwierigkeiten. Bekannt waren bisher

nur relativ störanfällige, arbeits- und zeitaufwendige Methoden wie Gleichgewichtsdialyse, Gelfiltrations- und Ultrafiltrationsverfahren (17, 29, 13, 6, 25). Andererseits ist die alleinige Bestimmung des Gesamt-T_4 kein letztlich zuverlässiger Parameter für die Schilddrüsenfunktion, da das Gesamt-T_4 von der Bindungskapazität der spezifischen Trägerproteine abhängig ist. Diese Bindungskapazität verändert sich z.B. durch Gravidität, Östrogenbehandlung, Leberzirrhose, Hepatitis, nephrotisches Syndrom, Medikation mit Salicylaten, Phenylbutazonen, Diphenylhydantoinen, Heparin und Dicumarin (31). Bei Gravidität oder Östrogenbehandlung wird die Bindungskapazität der Trägerproteine größer, und das Gesamt-T_4 steigt an, während die Stoffwechsellage euthyreot bleibt. Durch alleinige Bestimmung des Gesamt-T_4 würde in diesen Fällen häufig die Fehldiagnose "Hyperthyreose" gestellt werden.

In der Praxis hat sich deshalb als Index für das freie Thyroxin der sogenannte FT_4-Index (FT_4-I) bewährt, der - je nach dem verwendeten Testbesteck - als Produkt oder Quotient von Gesamt-T_4-Konzentration und T_3-Uptake (T_3U) gebildet wird.

1977 veröffentlichten ODSTRCHEL et al. ein neues Verfahren (Radioimmunoassay) zur quantitativen Bestimmung des FT_4 (21). Der Testansatz zur Bestimmung des FT_4 mit dieser Methode wird von der Firma Corning unter "IMMO-PHASE-FREIES-THYROXIN" Radioimmunoassay als Zwei-Röhrchen-Test angeboten.

In dieser Arbeit werden in einer Simultanuntersuchung die Ergebnisse des FT_4(RIA) mit dem FT_4-I verglichen. Mit dem angebotenen FT_4(RIA) der Firma Corning kann im gleichen Ansatz das Gesamt-T_4 bestimmt werden.

2. BESCHREIBUNG DER IN-VITRO-TESTS ZUR BESTIMMUNG DES FT_4-I

2.1. T_4-CPBA

Mit diesem Test wird das Gesamtthyroxin mittels "competetiver Eiweißbindungs-Analyse" bestimmt. Nachdem durch Eiweißdenaturierung das Patienten-T_4 der Serumprobe aus seiner Proteinbindung freigesetzt ist, wird es mit einer definierten Menge spezifischer Trägerproteine und markiertem T_4 (^{125}J-T_4) inkubiert. Patienten-T_4 und markiertes T_4 konkurrieren um die Eiweißbindung. Nach erfolgter Gleichgewichtseinstellung wird mittels eines Ionenaustauschers oder Dextrangels (Sephadex-Säule) das proteingebundene T_4 (markiert und unmarkiert) vom ungebundenen (markiert und unmarkiert) getrennt. Abhängig von der Menge des Patienten-T_4 wird mehr oder weniger markiertes T_4 eine Proteinbindung eingehen. Bei dem von uns verwendeten TETRALUTE®-Test wird der in der Sephadex-Säule verbleibende, nicht an Protein gebundene ^{125}J-T_4-Anteil gemessen. Die T_4-Konzentration des Patientenserums wird an einer Standardkurve abgelesen, die mittels Seren bekannter Konzentration erstellt wird (16, 8).

2.2. T_3-Uptake (T_3U) (früher irreführend T_3-Test genannt)

Mit dem T_3U-Test wird die freie Bindungskapazität der spezifischen Trägerproteine für Thyroxin gemessen (20, 30). Die Trägerproteine binden auch T_3, jedoch wesentlich schwächer als T_4. Dem Patientenserum wird eine definierte Menge radioaktiv markiertes T_3 hinzugegeben, das mit den freien Bindungsvalenzen der Trägerproteine und einem sekundär hinzugegebenen Bindungsagens (z.B. Ionenaustauscher oder Dextrangel) ins Gleichgewicht kommt. Durch Messung des Anteils

der Radioaktivität z.B. am sekundären Bindungsagens erhält man ein indirektes Maß für die Schilddrüsenfunktion. Sind z.B. wie bei der Hyperthyreose viele Bindungsvalenzen der Trägerproteine durch T_4 abgesättigt, kann sich nur noch wenig markiertes T_3 anlagern; um so mehr findet sich am sekundären Bindungsagens. Bei dem von uns verwendeten TRILUTE®-Test wird der am sekundären Akzeptor (Sephadex) gebundene ^{125}J-T_3-Anteil bestimmt (7).

2.3. Index für das freie Thyroxin (FT_4-I)

Sowohl T_4-Test- als auch T_3U-Test-Ergebnis hängen stark von der Konzentration der spezifischen Trägerproteine bzw. ihrer Bindungskapazität ab. Diese ist bei verschiedenen extrathyreoidal bedingten Krankheiten, bei Schwangerschaft und unter dem Einfluß mancher Medikamente verändert und kann damit das Testergebnis beeinflussen (Tab. 1) (30, 31).

Da sich in diesen Fällen der Testwert von T_3U- und T_4-Test gegenläufig verändert, kann durch Multiplikation beider Werte ein klinisch brauchbarer Index für die Schilddrüsenfunktion erhalten werden, der die beschriebenen extrathyreoidal bedingten Veränderungen in der Bindungskapazität der spezifischen Trägerproteine für Schilddrüsenhormone berücksichtigt (16).

URSACHE	T_3, T_4	T_3U	$T_4 \times T_3U$	BEISPIELE
Gesteigerte Synthese von TBG	↑	↓	⟷	Gravidität hormonelle Kontrazeptiva Östrogene
Austritt von TBG aus den geschädigten Leberzellen	↑	↓	⟷	akute Hepatitis akuter Schub einer chronischen Hepatitis
Kongenital erhöhtes TBG	↑	↓	⟷	(genetisch bedingt)
Verminderte Synthese von TBG	↓	↑	⟷	schwere Allgemeinerkrankungen, dekompensierte Leberzirrhose, Nulldiät
Eiweiß-(TBG)-Verlust	↓	↑	⟷	Nephropathie Enteropathie
Kongenital erniedrigtes TBG	↓	↑	⟷	(genetisch bedingt)

Tabelle 1: Extrathyreoidale Beeinflussung der Schilddrüsen-In-vitro-Tests durch TBG-Veränderungen (3)

3. DER FT_4 (RIA)-TEST (IMMO-PHASE®) *)
FÜR DAS FREIE THYROXIN

3.1. Reaktionen zwischen freiem Thyroxin, gebundenem Thyroxin und spezifischen Trägerproteinen im Serum

Es laufen folgende Reaktionen im Serum ab:

$$\text{I} \quad \left[FT_4\right] + \left[FTBG\right] \underset{K_1'}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} \left[T_4\text{-TBG}\right]$$

$$\text{II} \quad \left[FT_4\right] + \left[FTBPA\right] \underset{K_2'}{\overset{K_2}{\rightleftharpoons}} \left[T_4\text{-TBPA}\right]$$

$$\text{III} \quad \left[FT_4\right] + \left[FTBA\right] \underset{K_3'}{\overset{K_3}{\rightleftharpoons}} \left[T_4\text{-TBA}\right]$$

Nach dem Massenwirkungsgesetz kann folgende Gleichung aufgestellt werden (27).

$$\left[FT_4\right] = \frac{\left[T_4\text{-TBG}\right] + \left[T_4\text{-TBPA}\right] + \left[T_4\text{-TBA}\right]}{K_{T_4\text{-TBG}}\left[FTBG\right] + K_{T_4\text{-TBPA}}\left[FTBPA\right] + K_{T_4\text{-TBA}}\left[FTBA\right]}$$

Dabei bedeutet:

$K_{T_4\text{-TBG}}$ = Affinitätskonstante von TBG für T_4

$K_{T_4\text{-TBPA}}$ = Affinitätskonstante von TBPA für T_4

$K_{T_4\text{-TBA}}$ = Affinitätskonstante von TBA für T_4

$\left[FT_4\right]$ = molare Konzentration von freiem T_4

$\left[FTBG\right]$ = molare Konzentation von freiem TBG im Gleichgewicht

$\left[FTBPA\right]$ = molare Konzentration von freiem TBPA im Gleichgewicht

$\left[FTBA\right]$ = molare Konzentration von freiem TBA im Gleichgewicht

$\left[T_4\text{-TBG}\right]$ = molare Konzentration von T_4-TBG im Gleichgewicht

$\left[T_4\text{-TBPA}\right]$ = molare Konzentration von T_4-TBPA im Gleichgewicht

$\left[T_4\text{-TBA}\right]$ = molare Konzentration von T_4-TBA im Gleichgewicht

---

*) Firma Corning, USA, Massachusetts 02052
Deutsche Vertretung: IMA, Abt. Diagnostika,
Postfach 5708, 6300 Gießen

Die Bedeutung der Konzentration von Trägerproteinen für das Gesamt-T_4 bei euthyreoter Funktionslage, d.h. konstanter FT_4-Konzentration, ist aus dieser Gleichung leicht zu entnehmen.

Freies T_4 und gebundenes T_4 befinden sich in einem dynamischen Gleichgewicht. Nach HILLIER (14) durchlaufen ca. 850 mg T_4 pro Tag den Pool des freien T_4. Es läßt sich hieraus errechnen, daß jedes T_4-Molekül bei jedem Durchgang nur 15 Millisekunden im freien Zustand bleibt. Dies veranschaulicht die enorme Dynamik des kleinen Pools vom freien T_4.

3.2. Prinzip des FT_4(RIA)-Tests

Die von ODSTRCHEL et al. (9, 21) durchgeführten Untersuchungen der thermodynamischen und kinetischen Faktoren der T_4-Bindung an seine spezifischen Antikörper hatten gezeigt, daß die Rate, mit der T_4 seine spezifischen Serumbindungsproteine verläßt und an eine konstante Menge spezifischer Antikörper adsorbiert wird, proportional der freien T_4-Konzentration im Serum ist. Die Ermittlung dieser Adsorptionsraten für jedes Serum über eine bestimmte Zeit ist für klinische Zwecke zu zeitaufwendig. Deshalb wird nicht die gesamte Reaktionskinetik verfolgt, sondern in einem Zwei-Röhrchen-Test die prozentuale Rate zu einem bestimmten Zeitpunkt (30 min) dadurch festgelegt, daß die Bindungsrate des nativen Serums (Röhrchen A) ins Verhältnis zur Bindungsrate am Endpunkt der Reaktion gesetzt wird. Dieser Endpunkt wird dadurch ermittelt, daß in einem zweiten Röhrchen (B) unter gleichen Bedingungen alle T_4-Moleküle durch genügende Mengen an Thimerosal freigesetzt werden. Der Quotient aus prozentualer Tracerbindung ohne und mit Thimerosal ist dann - nach Angaben des Herstellers - ebenfalls proportional der freien T_4-Konzentration.

$$FT_4 \sim \frac{\text{CPM Röhrchen A}}{\text{CPM Röhrchen B}}$$

Wird dieser Quotient für bekannte FT_4-Konzentrationen ermittelt, können anhand einer Standardkurve unbekannte FT_4-Konzentrationen bestimmt werden.

Da in der Röhrchenserie B (thimerosalhaltig) der Reaktionsendpunkt bestimmt wird, also das Gesamt-T_4, kann man anhand definierter Standards eine separate Standardkurve für das Gesamt-T_4 erstellen und somit gleichzeitig das Gesamt-T_4 der Patientenseren mitbestimmen.

3.3. Methodik des FT_4(RIA)-Tests (9)

1) Vorbereitung:

Der Kit enthält immobilisierten Antikörper, ^{125}J-T_4-Tracer (rot), ^{125}J-T_4-Tracer mit Thimerosal (grün), FT_4-Standards mit 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 und 6,0 ng/dl freiem T_4. Ferner zwei FT_4-Kontrollseren für den normalen und Hyperthyrose-Bereich.

Die T_4-Antikörpersuspension besteht aus an mikroporöse Glaspartikel gebundenem Kaninchen-Anti-T_4. Die Antikörpersuspension muß bei 0 °C bis 4 °C gelagert werden (nicht tiefgefroren!). Tracer, Standards, Referenzkontrollen können bei 0 °C bis 4 °C oder tiefgefroren aufbewahrt werden. Tracer, Standards und Kontrollen werden lyophilisiert geliefert.

Bei Analysenbeginn sollen alle Reagenzien Raumtemperatur besitzen.

2) Durchführung:

Jeweils 0,025 ml der Standards, Kontrollen und Patientenseren werden in die entsprechend beschrifteten Röhrchen

pipettiert. Danach gibt man 0,100 ml des entsprechenden Tracers in die Röhrchen (in Serie A roter Tracer, in Serie B grüner Tracer). Anschließend wird 2 - 3 Sekunden mit dem Vibrationsmischer gemischt. Zur Gleichgewichtseinstellung von Tracer, endogenem T_4 und Trägerproteinen sollen die Röhrchen mindestens 20 Minuten bei Raumtemperatur stehen bleiben. Danach werden 0,800 ml Antikörper-Suspension in die Röhrchen pipettiert und erneut mit dem Vibrationsmischer gemischt. Nach 30 $\pm$ 5 min Inkubation bei Raumtemperatur wird zur Beendigung der Reaktion 10 Minuten bei 1 400 bis 1 600 g zentrifugiert. Der Überstand wird dekantiert. Danach wird die Aktivität der Röhrchen im Gamma-Probenwechsler gezählt.

Die Standardkurve wird mit fünf FT_4-Standards erstellt. Der Bereich erstreckt sich von 0,5 bis 6,0 ng/dl. Auf normalem Millimeterpapier wird auf der Ordinate die relative Bindung in Prozent aufgetragen, auf der Abszisse die entsprechende Konzentration von FT_4.

$$\text{Relativbindung (\%)} = \frac{\text{CPM Röhrchen A}}{\text{CPM Röhrchen B}} \times 100$$

Zur Qualitätskontrolle dienen zwei mitgelieferte Kontrollseren, die wie die Patientenseren behandelt werden.

3.4. Gleichzeitige Durchführung des T_4(RIA)-Tests

In der B-Serie wird durch Thimerosal das gesamte T_4 von den Bindungsproteinen gelöst und von dem spezifischen Antikörper gebunden. Bei den mitgelieferten FT_4-Standards ist gleichzeitig die Konzentration für das Gesamt-T_4 angegeben (Konzentrationsbereich 15 - 240 ng/ml). Mit der B-Serie kann deshalb ein üblicher T_4(RIA) durchgeführt werden.

Die Relativbindung berechnet man mit folgender Formel:

$$\text{Relativbindung } (\%) = \frac{\text{CPM Röhrchen B}}{\text{CPM Röhrchen Gesamtaktivität}} \times 100$$

Die T_4-Standardkurve wird wie üblich auf semilogarithmisches Papier aufgetragen.

3.5. Präzision des FT_4(RIA)-Tests

Die Präzision (Reproduzierbarkeit) eines Analysenergebnisses wird charakterisiert durch die Streuung der einzelnen Meßwerte um ihren arithmetischen Mittelwert. Als Maß dient der Variationskoeffizient VK, der die relative Standardabweichung in % des Mittelwertes angibt. Man unterscheidet dabei den Intraassay-Variationskoeffizienten (innerhalb einer Serie) vom Interassay-Variationskoeffizienten (zwischen verschiedenen Serien).

Für die Praxis ist der Variationskoeffizient zwischen den Serien wichtiger als der im allgemeinen kleinere innerhalb der Serie.

Mit einem eigenen Poolserum (Mittelwert $\bar{x}$ = 1,4 ng/dl) ermittelten wir bei n = 20 Serien einen Interassay-Variationskoeffizienten VK = 9,6 %; für ein gleichzeitig bestimmtes Richtigkeitsserum der Firma Corning ($\bar{x}$ = 2,9 ng/dl) betrug er 5,3 %.

Zum Vergleich sind die Interassay-Variationskoeffizienten aller in dieser Studie benutzten Tests zusammengestellt in Tabelle 2.

Testart	n	$\bar{x}$	VK
FT_4(RIA)	20	1,4 ng/dl 2,9 ng/dl	9,6 % 5,3 %
T_4(RIA)	20	8,2 µg/dl 6,3 µg/dl 12,1 µg/dl	3,5 % 3,3 % 3,3 %
T_4(CPBA)	20	8,1 µg/dl	5,9 %
T_3(RIA)	16	1,9 ng/ml	7,0 %
T_3U	20	47 %	3,8 %

Tabelle 2: Interassay-Präzision der verschiedenen Testarten (T_4(CPBA) und T_3U wurden einfach bestimmt, die RIA-Tests doppelt)

4. KLINISCHE PRÜFUNG DES FT_4(RIA)-TESTS

4.1. Allgemeines zur Durchführung des Simultanvergleiches

Der FT_4(RIA) (IMMO-PHASE®) wurde mit dem in unserer Abteilung routinemäßig errechneten FT_4-I simultan verglichen. Den FT_4-I bestimmten wir als Produkt von T_3U (TRILUTE®) und T_4 (TETRALUTE®). Diese Tests wurden in früheren Untersuchungen unserer Abteilung eingehend geprüft (15, 16, 20).

Der FT_4(RIA) wurde von einer erfahrenen Assistentin*) durchgeführt, um Verfahrensfehler weitgehendst auszuschließen.

T_4(CPBA) (TETRALUTE®), T_3U (TRILUTE®), T_3(RIA) (SERALUTE®) wurden routinemäßig durchgeführt.

Vom TRILUTE- und TETRALUTE-Test wurden Einfach-, vom FT_4(RIA)-Test Doppelbestimmungen vorgenommen. Wenn von einem Serum nicht alle Bestimmungen sofort durchgeführt werden konnten, wurde es tiefgefroren und die entsprechenden Tests später nachgeholt.

4.2. Untersuchungsgut

Zur Prüfung verwendeten wir Seren von Patienten, deren Schilddrüsenfunktion durch Anamnese, Laborparameter und Verlauf genau definiert war. Es handelte sich um Patienten aus der Schilddrüsensprechstunde der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Würzburg, der Schwangerenberatung der Universitäts-Frauenklinik Würzburg und um Patienten der nephrologischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg.

---

*) Frau M. Oberleitner sei für ausgezeichnete technische Assistenz gedankt.

Für die Untersuchung wurde ein ausführlicher anamnestischer und klinischer Schilddrüsen-Fragebogen benutzt, der u.a. auf einem Punktesystem beruht, welches treffsichere klinische Merkmale besonders berücksichtigt (1, 2).

Insgesamt wurden 463 Patienten untersucht, und zwar:

200 Patienten mit Euthyreose

97 Patienten mit Hyperthyreose
(einschl. drei T_3-Hyperthyreosen)

66 Patienten mit Hypothyreose

34 euthyreote Frauen unter Ovulationshemmern

42 euthyreote Gravide

24 euthyreote chronisch Nierenkranke mit Eiweißverlust

Strumaresezierte Patienten und Patienten unter Pharmaka, deren Einfluß auf die In-vitro-Tests bekannt ist, wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen mit Ausnahme der Gruppe unter oralen Kontrazeptiva.

4.3. Normalbereiche und Mittelwerte

Bei einem Teil der verwendeten Tests findet sich keine (statistische) Normalverteilung; hier wäre die Verwendung des 2s-Bereiches als Normbereich nicht sinnvoll. Wir haben deshalb grundsätzlich graphisch die 0,025- und 0,975-Quantile ermittelt, die einen 95 %-Normbereich definieren.

Als Mittelwert ist bei nicht normalen Verteilungen der Median $\tilde{x}$ anstatt des arithmetischen Mittelwertes $\bar{x}$ das adäquate Maß. Er läßt sich auch noch bei z.T. zahlenmäßig nicht mehr angebbaren Meßwerten ("außerhalb des Meßbereichs") ermitteln. Der Median ist so definiert, daß jeweils die Hälfte aller Meßwerte größer, bzw. kleiner ist (19).

In Tabelle 3 wurden die Mediane der einzelnen Patientengruppen zusammengestellt.

Diagnose	E n = 200	H n = 97	M n = 66	Ov n = 34	G n = 42	NE n = 24
Testart						
FT_4 ng/dl (RIA)	1,3	4,0	0,3	1,3	1,1	1,7
T_4 µg/dl (RIA)	7,6	17,6	2,0	10,4	13,2	8,4
T_4 µg/dl (CPBA)	6,2	15,0	< 1	8,6	10,6	5,2
T_3 ng/dl (RIA)	1,8	4,6	0,4	2,1	2,4	1,2
T_3U %	45,0	61,5	34,0	36,0	26,0	53,0
FT_4-I	280	930	< 25	310	265	290

Tabelle 3: Mediane der einzelnen Patientengruppen bei den verschiedenen Testarten

4.4 Diagnostische Treffsicherheit der verschiedenen Testarten

Die Abbildungen 1 - 5 zeigen die diagnostische Trennschärfe der simultan durchgeführten Tests. Die 95 %-Normbereiche sind schraffiert eingetragen. Es zeigt sich, daß die diagnostische Trennschärfe hinsichtlich der Hypothyreose beim FT_4(RIA) ungenügend ist. Auch bei Verschiebung der Trägerproteine wurde die Schilddrüsenfunktion durch den FT_4(RIA) in vielen Fällen, im Gegensatz zum FT_4-I, fehlinterpretiert. Vor allem in der Gravidität ergeben sich sowohl "pathologisch erhöhte" als auch "erniedrigte" Testwerte.

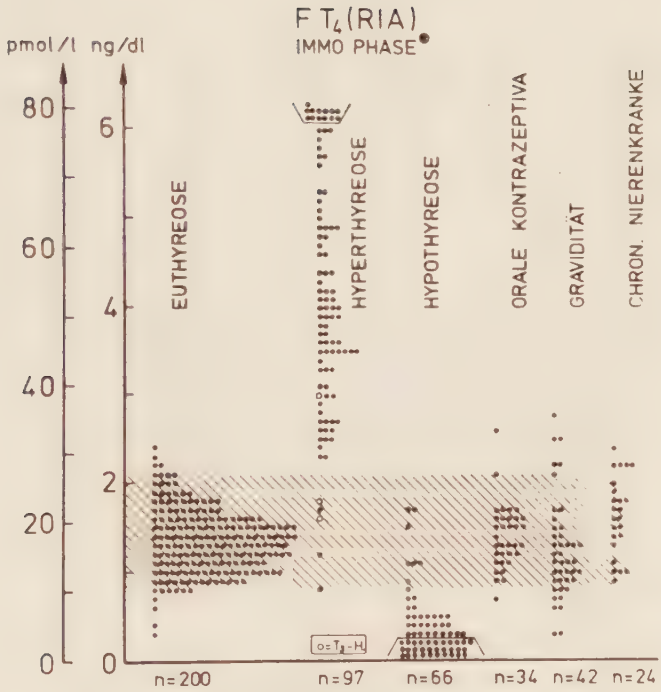

Abbildung 1: Verteilung der Meßergebnisse und Normbereich (schraffiert) beim FT_4(RIA)-Test. (Drei T_3-Hyperthyreosen sind als Kreise gekennzeichnet.)

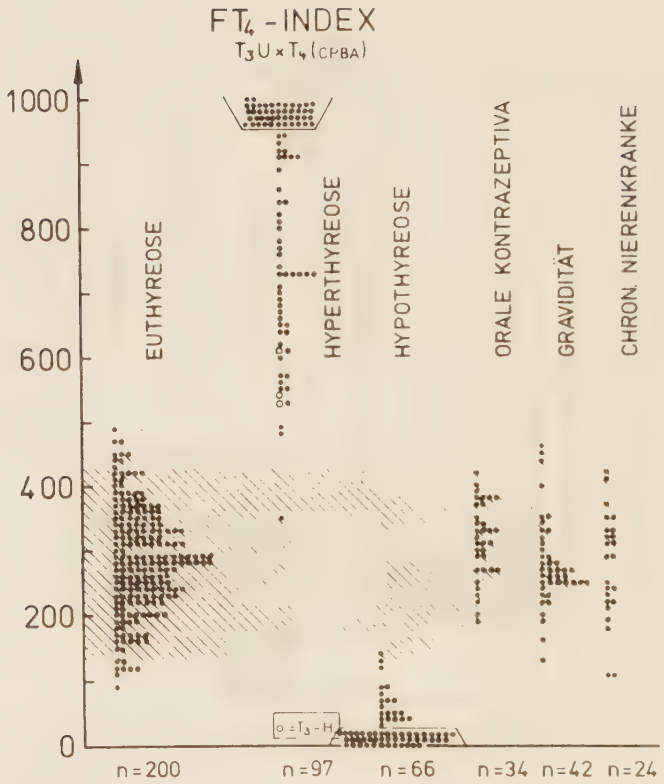

Abbildung 2: Verteilung der Meßergebnisse und Normbereich (schraffiert) beim FT_4-I. (Drei T_3-Hyperthyreosen sind als Kreise gekennzeichnet.)

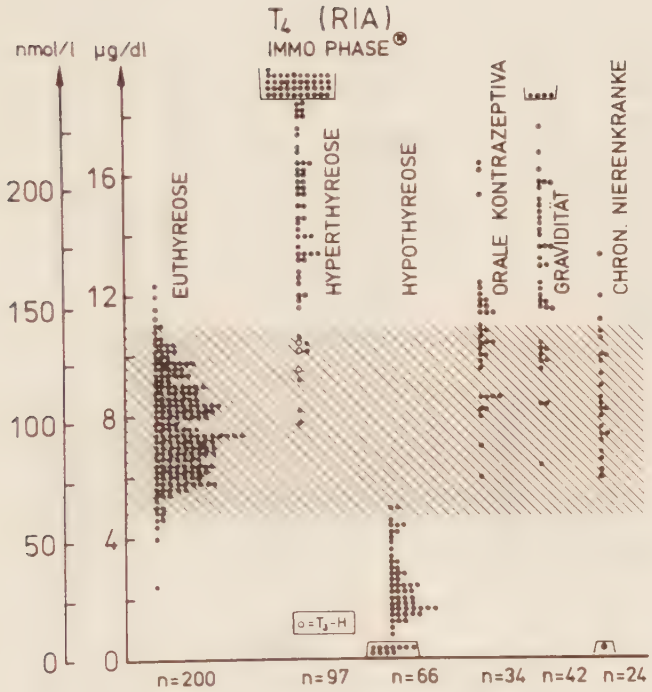

Abbildung 3: Verteilung der Meßergebnisse und Normbereich (schraffiert) beim T_4(RIA)-Test. (Drei T_3-Hyperthyreosen sind als Kreise gekennzeichnet.)

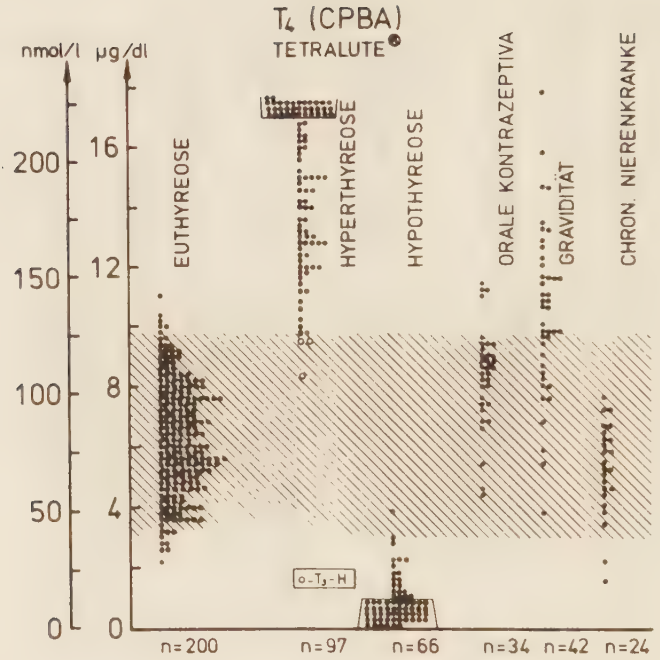

Abbildung 4: Verteilung der Meßergebnisse und Normbereich (schraffiert) beim T_4(CPBA)-Test. (Drei T_3-Hyperthyreosen sind als Kreise gekennzeichnet.)

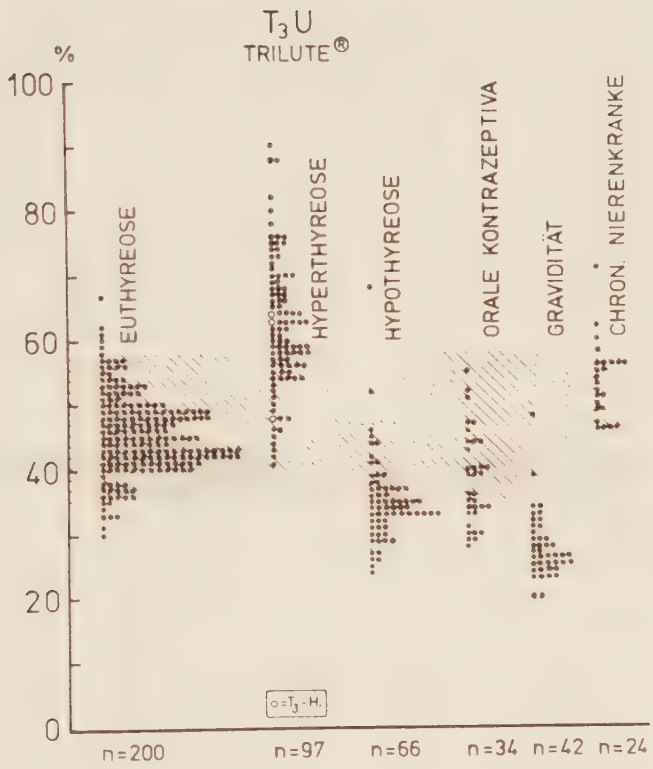

Abbildung 5: Verteilung der Meßergebnisse und Normbereich (schraffiert) beim T_3U-Test. (Drei T_3-Hyperthyreosen sind als Kreise gekennzeichnet.)

Patientengruppe		FT_4 (RIA)	FT_4-I	T_4 (RIA)	T_4 (CPBA)	FT_4 *) (RIA)
falsch positiv	Euthyreosen**) (n = 200)	8	9	9	10	10
	Orale Kontrazeptiva (n = 34)	2	0	13	4	3
	Gravidität (n = 42)	11	1	32	23	8
	Chron. Nierenkranke (n = 24)	5	2	3	2	5
falsch negativ	Hyperthyreosen***) (n = 94)	2	1	6	2	2
	Hypothyreosen (n = 66)	8	2	2	2	3
von allen Patienten***) (n = 460) werden falsch diagnostiziert		36	15	65	43	31

*) FT_4(RIA) nach Korrektur (s. Abschnitt 5)
**) bedingt durch Festlegung des 95 %-Normbereiches
***) ohne drei T_3-Hyperthyreosen

Tabelle 4: Häufigkeit falscher Ergebnisse bei FT_4(RIA) (IMMO-PHASE®), FT_4-I, T_4(RIA) (IMMO-PHASE®) und T_4(CPBA) (TETRALUTE®) (ohne drei T_3-Hyperthyreosen)

Tabelle 4 zeigt einen Überblick über die "Fehldiagnosen" der einzelnen Testarten, die aufgrund der Normbereichgrenzen gestellt werden würden. Insgesamt ist die Treffsicherheit des FT_4-I erheblich besser als die des FT_4(RIA). Während beim FT_4-I 15 "Fehldiagnosen" aufgrund des Testergebnisses gestellt würden, sind es beim FT_4(RIA) 36 (Irrtumswahrscheinlichkeit im Chi-Quadrat-Test $P < 0{,}005$).

Es wird auch deutlich, daß die diagnostische Trennschärfe des T_4(RIA) (IMMO-PHASE®) sowohl für die Hyperthyreose als auch bei Verschiebungen der spezifischen Trägerproteine wesentlich schlechter ist als bei unserer Routinemethode (Irrtumswahrscheinlichkeit im Chi-Quadrat-Test $P < 0{,}025$).

4.5. Veränderungen der Testwerte in der Schwangerschaft

Während beim FT_4(RIA) im ersten Trimenon eine deutliche Verschiebung nach oben (in den Bereich der Hyperthyreose) und im dritten Trimenon nach unten (in den Bereich der Hypothyreose) erfolgt, ergeben sich beim FT_4-I infolge der beabsichtigten Kompensation der Verschiebung der Bindungsproteine nur geringe Unterschiede zum Normbereich. Umgekehrt zu den Werten des FT_4(RIA) verhalten sich die Werte für das TBG (Abb. 7) (3). Einem im Laufe der Gravidität kontinuierlichen Anstieg des TBG entspricht also ein kontinuierliches Abfallen der FT_4(RIA)-Werte, während sich beim FT_4-I keine wesentliche Änderung zeigt.

Mit dem U-Test nach WILCOXON, MANN und WHITNEY (19) ließen sich beim FT_4(RIA) zwischen I und II Trimenon und I und III Trimenon signifikante Unterschiede nachweisen, beim FT_4-I nicht.

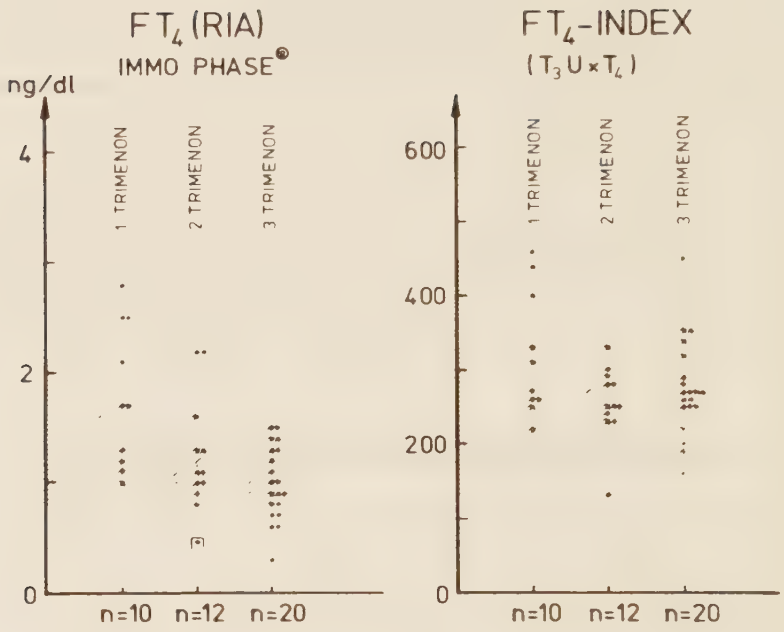

Abbildung 6: Verteilung der Meßergebnisse und Normbereich (schraffiert) bei Schwangeren, unterteilt in Trimenonabschnitte beim FT_4(RIA)-Test und FT_4-I.

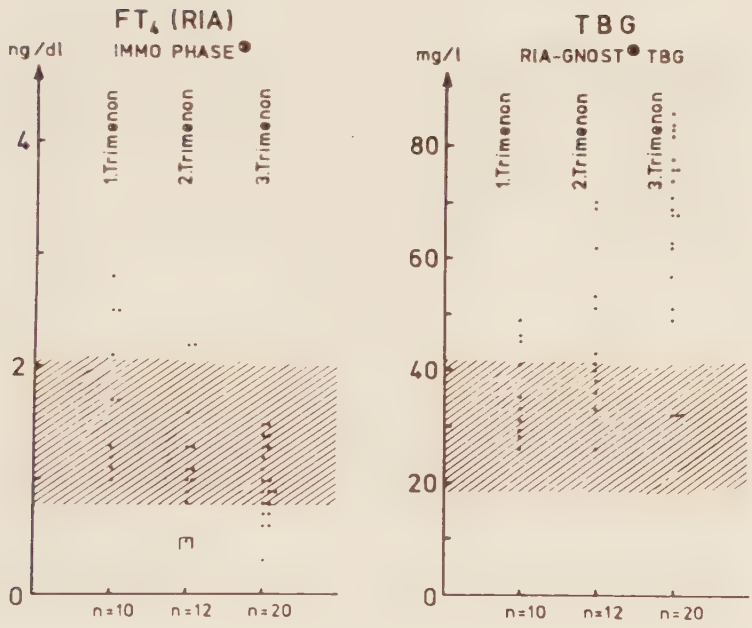

Abbildung 7: Verteilung der Meßergebnisse und Normbereich (schraffiert) bei Schwangeren, unterteilt in Trimenonabschnitte beim FT_4(RIA)-Test und TBG(RIA)-Test (3).

5. VERBESSERTES VERFAHREN DER BERECHNUNG DES FT_4(RIA)-TESTS

Nachdem die relativ schlechten Ergebnisse des FT_4(RIA) (IMMO-PHASE®) bekannt wurden, gab die Firma Corning bei unverändertem Testansatz eine neue, verbesserte Formel zur Ermittlung der prozentualen Relativbindung für Patientenseren und Standardkurve an.

Statt bisher $\frac{\text{CPM Röhrchen A}}{\text{CPM Röhrchen B}} \times 100$, wird nun als

Ordinatenwert $\frac{\text{CPM Röhrchen A}}{\text{CPM Röhrchen Gesamtaktivität}} \times \text{Gesamt-}T_4$

für die Standardkurve berechnet.

Das Gesamt-T_4 muß bei dieser Berechnungsart zur Ermittlung des FT_4 vorher bestimmt werden. Wir haben die besprochenen Testergebnisse auf diese Weise neu berechnet. Die Ergebnisse der Neuberechnung sind in den Abb. 8 und 9 wiedergegeben. Die letzte Spalte von Tab. 4 gibt einen Überblick über die jetzt auftretenden "Fehldiagnosen".

Der 95 %-Normbereich verschiebt sich damit von 0,8 - 2,1 ng/dl auf 0,95 - 2,0 ng/dl. Es ergibt sich eine deutliche Verbesserung der diagnostischen Trennschärfe hinsichtlich der Hypothyreosen, bei denen sich die Zahl der falsch negativen Befunde von 8 auf 3 erniedrigt (vgl. Tab. 4). Auch bei euthyreoten Frauen, die im dritten Trimenon gravide sind, wird der Schilddrüsenfunktionszustand etwas besser wiedergegeben (Abb. 9). Mit dem U-Test (19) sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Trimenonabschnitten mehr nachzuweisen.

Im übrigen aber ist der Anteil falsch positiver bzw. falsch negativer Testergebnisse unverändert hoch (vgl. Tab. 4). Insgesamt verminderte sich die Zahl der Fehldiagnosen im FT_4(RIA) nur von 36 auf 31. Sie liegt damit noch immer weit über der Zahl von 15 Fehldiagnosen beim FT_4-I (Irrtumswahrscheinlichkeit im Chi-Quadrat-Test $P < 0{,}025$).

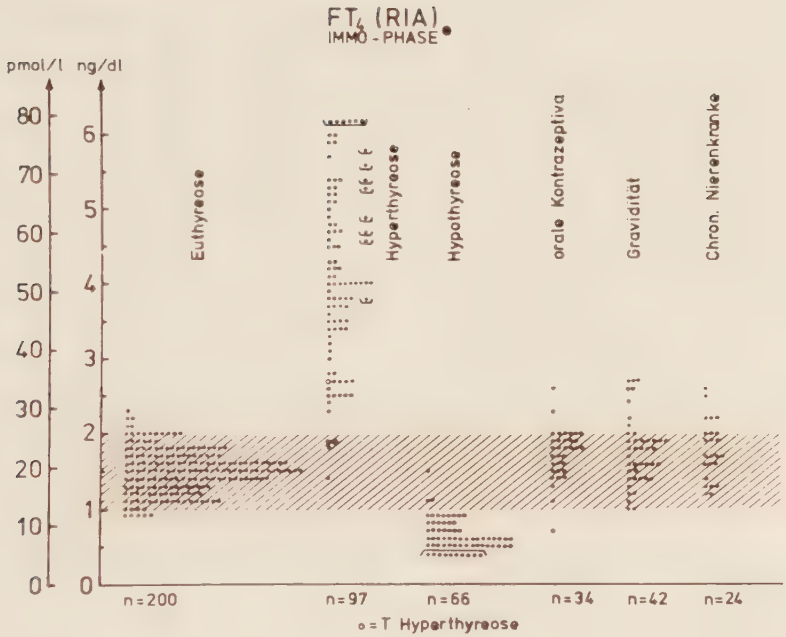

Abbildung 8: Verteilung der Meßergebnisse und Normbereich (schraffiert) beim FT_4(RIA)-Test nach Korrektur der Berechnungsformel.

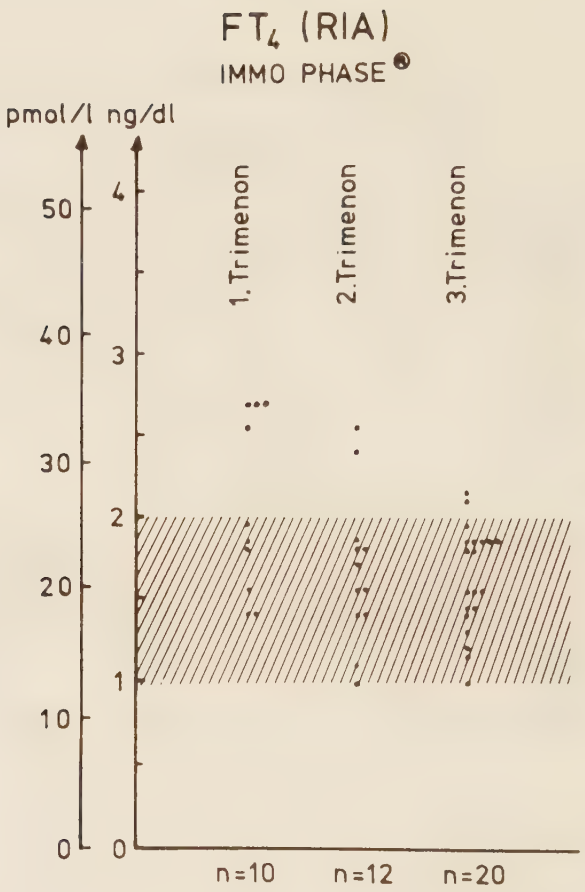

Abbildung 9: Verteilung der Meßergebnisse und Normbereich (schraffiert) bei Schwangeren, unterteilt in Trimenonabschnitte beim FT_4(RIA)-Test nach Korrektur der Berechnungsformel.

6. DISKUSSION

6.1. Bedeutung des freien Thyroxins

An die erst neuerdings in der klinischen Routine mögliche Bestimmung des FT_4 wurden erhebliche Erwartungen auf eine wesentliche Verbesserung der In-vitro-Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen geknüpft. Gestützt wurden diese Erwartungen wohl hauptsächlich auf die 1957 vor allem von ROBBINS und RALL formulierte sogenannte freie T_4-Hypothese (28). Sie besagt, daß die hormonelle Versorgung der Peripherie und die Schilddrüsentätigkeit durch die Plasmakonzentration an freiem T_4 kontrolliert wird. Wie HERRMANN (12) berichtet, ließ sich aber bald nachweisen, daß sich die freie T_4-Hypothese nicht in jedem Fall zur Klärung der Stoffwechselsituation als auch der Schilddrüsenfunktion heranziehen läßt. Schon frühe Untersuchungen der 50er und 60er Jahre (5, 10, 11) über die Verschwinderaten von T_4 aus dem Plasma einerseits und den peripheren Geweben andererseits machen es wahrscheinlicher, daß das gemessene FT_4 im Plasma lediglich eine Resultante aus dem Austausch von Hormonen zwischen Plasma und Geweben mit außerordentlich unterschiedlichem intrazellulären Hormongehalt und sehr verschiedener Stoffwechselaktivität darstellt.

OPPENHEIMER et al. (22) haben durch ihre Untersuchungen der intrazellulären Bindung, des Abbaus und der biologischen Wirksamkeit von Schilddrüsenhormonen die Bedeutung der peripheren Gewebe und damit des Angriffsorts der Schilddrüsenhormone hervorgehoben. Bereits 1968 formulierte OPPENHEIMER (23) die Hypothese des austauschbaren zellulären Thyroxins. Damit ist die Kontrollfunktion der freien Schilddrüsenhormone, wie sie von ROBBINS und RALL (28) formuliert wurde, mehr als in Frage gestellt. Anhand einer Abbildung (Abb. 10) aus einer Arbeit von OPPENHEIMER (23) gibt HERRMANN (12) folgendes Beispiel:

Änderung des Fluxes (Verbrauchs) durch das intrazelluläre Kompartiment (I)

Änderung der Bindung im extrazellulären Kompartiment (E)

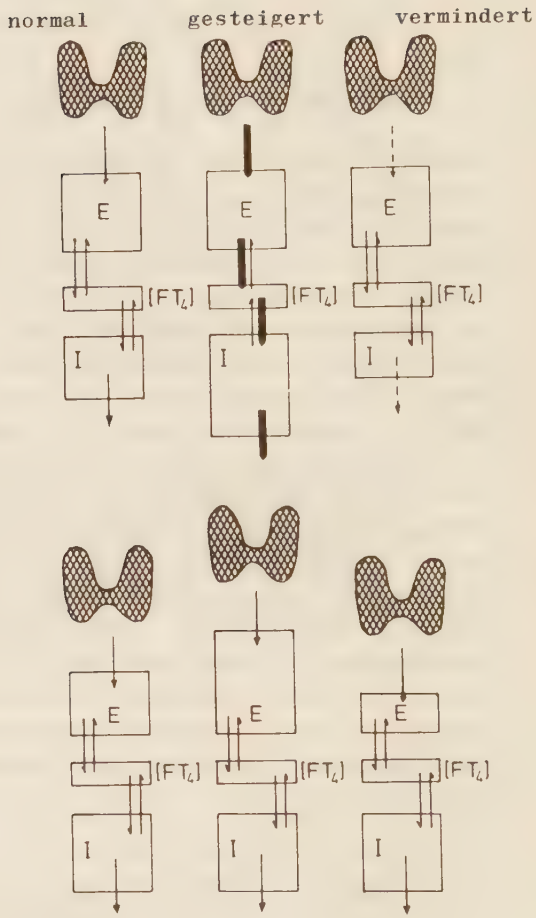

Abbildung 10:

(modifiziert nach OPPENHEIMER (20))

Schematische Darstellung der Auswirkungen einer erhöhten intrazellulären (I) bzw. extrazellulären (E) Bindung von Thyroxin auf die Konzentration des FT_4 im Serum: Primäre Steigerung bzw. Erniedrigung des hormonellen Fluxes durch das intrazelluläre Kompartiment (I) (= Stoffwechselsteigerung bzw. -verminderung) führt bei intaktem Regelkreis zwischen Hypophyse und Schilddrüse nicht zu einer Änderung der FT_4-Konzentration im Serum (oberer Teil der Abbildung). Ebenso konstant bleibt dieser Parameter, wenn primär die extrazelluläre Bindung des Hormons sich ändert (unterer Teil der Abbildung).

E = extrazelluläres Kompartiment, FT_4 = Pool an freiem T_4

I = intrazelluläres Kompartiment

"Wird bei intaktem Regelkreis durch physische Aktivität oder Medikamenteneinfluß (Barbiturate, Diphenylhydantoin) der Flux durch das intrazelluläre Kompartiment erhöht, führt der Nachschub aus dem extrazellulären Pool zu einem vorübergehenden Absinken der freien Hormonkonzentration im Plasma und entsprechender Stimulation der Hypophysen-Schilddrüsenachse bis zur Normalisierung der freien Hormonkonzentrationen. Es sollte klar sein, daß dies ein Beispiel für eine erhöhte thyreoidale Hormonproduktionsrate und verstärkten Hormonabbau darstellt, ohne daß das FT_4 im Serum erhöht ist."

Die enorme Dynamik des FT_4-Pools wurde bereits erwähnt (vgl. 3.1.). Nach HILLIER (14) durchlaufen ca. 850 mg T_4 pro Tag den Pool des FT_4, der geregelt wird vom Hypophysen-Schilddrüsen-Regelkreis. Bei intaktem Regelkreis Hypothalamus - Hypophyse - Schilddrüse ist bei primärer Änderung der Aktivität des intrazellulären Kompartiments und Euthyreose (physische Aktivität, Krankheit, Temperaturänderung, Streß, Einfluß von Barbituraten, Diphenylhydantoin, Glukocorticoide) keine Änderung der FT_4-Konzentration zu erwarten (Abb. 10 oberer Teil). Eine Limitierung des diagnostischen Wertes des FT_4 gilt für die Übergangsstadien zwischen Euthyreose einerseits und Hyper- bzw. Hypothyreose andererseits. Nach HERRMANN (12) finden sich bei der subklinischen Hyperthyreose besonders häufig Hinweise auf Stoffwechselsteigerung in einzelnen Geweben im Sinne einer organspezifischen Hyperthyreose (negativer TRH-Test, nur Tachycardie, nur Wärmeintoleranz, lediglich Gewichtsverlust oder zunehmende Nervosität), ohne daß sich diese zellulären Veränderungen in einer Erhöhung des FT_4 im Serum widerspiegeln. Weiter ist nach HERRMANN eine Erhöhung bzw. Erniedrigung des FT_4 erst bei relativ massiver Veränderung der Schilddrüsenfunktion zu erwarten, nämlich dann, wenn die Rezeptoren der peripheren Gewebe weitgehend mit Hormon gesättigt oder unterversorgt sind, was auch klinisch zu relativ eindeutigen Bildern des Hormonexzesses oder -mangels führt. So sind entsprechend der dominierenden Rolle des zellulären Kompartiments mit seinen unterschiedlichen Ak-

tivitäten in den einzelnen Geweben die Veränderungen des FT_4 im Serum eher qualitativer Art. Eine strenge quantitative Korrelation zwischen Ausmaß der Stoffwechseländerung und Anstieg und Abfall des FT_4 kann nicht erwartet werden.

Die größte diagnostische Bedeutung des FT_4 liegt letztendlich in seiner relativen Konstanz bei primärer Veränderung der Bindungskapazität der spezifischen Trägerproteine im Plasma (Abb. 10 unterer Teil). Aber auch hier ergeben sich Einschränkungen. PREMACHANDRA et al. berichten über einen euthyreoten Patienten (26) mit einem hereditären TBG-Mangel, bei dem ein normaler FT_4-I, aber eine erhöhte FT_4-Konzentration gemessen wurde bei normalen T_3-Parametern und normalem T_4-Verbrauch.

6.2. Zur Methodik

Der IMMO-PHASE-FREIES-THYROXIN-ASSAY soll nach einem neuen Prinzip direkt das freie Thyroxin messen. Er wurde aus Studien über die Kinetik und Thermodynamik der Bindung von T_4 an seinen spezifischen immobilisierten Antikörper in Gegenwart der spezifischen Trägerproteine des Serums entwickelt. Der Zeitaufwand für den FT_4(RIA) liegt mit ca. 2 Stunden günstiger als beim FT_4-I mit etwa 2,5 Stunden. Unsere Ergebnisse zeigen aber eine erhebliche schlechtere diagnostische Trennschärfe des FT_4(RIA) gegenüber dem FT_4-I.

Die Interassay-Präzision des benutzten Tests ist ausreichend (vgl. Tab. 2). Die von uns für den FT_4(RIA) festgestellte Interassay-Präzision entspricht etwa der vom Hersteller und anderen Autoren (9, 4) mitgeteilten.

6.3. Zur klinischen Prüfung

Die Festlegung des Normbereichs eines Tests liegt im Ermessen der jeweiligen Arbeitsgruppe. Es ist aber allgemein üblich, 95 %-Normbereiche anzugeben, damit eine möglichst treffsichere Abgrenzung der pathologischen Funktionsgruppen von den Euthyreoten gewährleistet ist (vgl. 4.3.).

Die diagnostische Trennschärfe der verschiedenen Testarten ist unterschiedlich gut. Die Gründe für die "Fehldiagnosen" bei alleiniger Gesamt-T_4-Bestimmung oder T_3U-Bestimmung sind seit langem bekannt und sollen hier nicht nochmals erörtert werden.

Die größte diagnostische Trennschärfe hat in unserer Studie der FT_4-I (TETRALUTE® x TRILUTE®). Der FT_4(RIA) zeigt dagegen eine deutlich geringere diagnostische Trennschärfe (vgl. Abb. 1). Vor allem bei den euthyreoten Graviden erhält man gehäuft Fehldiagnosen, die im hypo- und auch hyperthyreoten Bereich liegen. Eine Aufteilung der Graviden in Trimenon-Abschnitte (vgl. Abb. 5) ergibt ein kontinuierliches Abfallen des FT_4(RIA) mit fortschreitender Gravidität, während die TBG-Werte kontinuierlich ansteigen (vgl. Abb. 6).

Nach unseren Ergebnissen sieht es also so aus, daß der FT_4(RIA) (IMMO-PHASE®) gerade in Fällen von extrathyreoidal bedingter Änderung der Bindungskapazitäten der Trägerproteine keine ausreichende diagnostische Trennschärfe zeigt. Ähnlich verhält es sich mit der Verschiebung der FT_4(RIA)-Testwerte in den Hyperthyreosebereich bei chronisch Nierenkranken mit Eiweißverlust. Hier scheint eine grundsätzlich methodische Unsicherheit vorzuliegen: Der T_4(RIA), welcher bei dem verbesserten Berechnungsmodus des FT_4 mitbestimmt werden muß, zeigt ebenfalls eine Verschiebung zum Hyperthyreosebereich. Dagegen weist der von uns routinemäßig durchgeführte T_4(CPBA)-Test die erwartete Verschiebung zum Hypothyreosebereich auf (Abb. 3 und 4). Eine Nachprüfung mit

dem T_4(RIA) (SERALUTE-T_4®) ergab gleichfalls die zu erwartende, durch den Eiweißverlust bedingte Erniedrigung des Gesamt-T_4 bei Nierenkranken.

Der Grenzbereich zwischen Euthyreose und Hypo- bzw. Hyperthyreose ist beim FT_4(RIA) deutlich unschärfer als beim FT_4-I (Abb. 1 und 2). Nach Neuberechnung der Werte (vgl. 5.) ergibt sich eine Verbesserung der diagnostischen Trennschärfe des FT_4(RIA), vor allem hinsichtlich der hypothyreoten Patienten, bei denen sich die Zahl falsch negativer Befunde von 8 auf 3 verringert. Im übrigen ist aber der Anteil falsch negativer Testergebnisse bei Verschiebungen der spezifischen Trägerproteine unverändert hoch, also in unserer Studie bei Frauen unter oralen Kontrazeptiva, bei Graviden und bei chronisch Nierenkranken mit Eiweißverlust. Bei den Graviden im dritten Trimenon fallen die nach der neuen Formel berechneten Werte nun in den Normbereich, dafür liegen aber die Werte jetzt insgesamt höher (vgl. Abb. 8). Die Unterschiede zwischen den Trimenonabschnitten sind allerdings statistisch nicht mehr signifikant.

Abschließend ist zu sagen, daß der FT_4(RIA) (IMMO-PHASE®) auch mit dem verbesserten Berechnungsmodus keinen erkennbaren Fortschritt in der Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen erkennen läßt. Die diagnostische Trennschärfe ist deutlich geringer als bei dem aus TRILUTE® und TETRALUTE® berechneten FT_4-I.

7. ZUSAMMENFASSUNG

An 463 Patientenseren mit eindeutig definierter Schilddrüsenfunktion wurde das freie Thyroxin nach der Methode von ODSTRCHEL (FT_4(RIA) (IMMO-PHASE®)) zusammen mit dem Gesamt-T_4 bestimmt. Zum Vergleich führten wir folgende In-vitro-Tests durch:

T_4(CPBA) (TETRALUTE®), T_3(RIA) (SERALUTE®), T_3U (TRILUTE®), TSH/TRH (RIA-mat-TSH®) und TBG (RIA-gnost®). Der Index für das freie Thyroxin (FT_4-I) wurde als Produkt von T_4(CPBA) und T_3U berechnet.

Es zeigte sich, daß die diagnostische Trennschärfe sowohl des FT_4(RIA) (IMMO-PHASE®) als auch des T_4(RIA) (IMMO-PHASE®) der anderer Methoden unterlegen ist. Besonders bei Verschiebung der Konzentration der spezifischen Trägerproteine schneidet der FT_4-I (errechnet aus T_3U und Gesamt-T_4) signifikant besser ab als der FT_4(RIA) (IMMO-PHASE®).

An dieser Stelle möchte ich dem Referenten,

Herrn Professor Dr.med. Wilhelm Börner,

für die freundliche Überlassung des Themas sowie für sein großzügiges Verständnis und sein großes persönliches Engagement bei allen anstehenden Problemen danken.

Herrn Professor Dr.med. Hans Franke

danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

In gleicher Weise schulde ich Dank und Anerkennung

Herrn Diplom-Physiker Erich Moll

für seine wertvolle Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit und seine große Hilfsbereitschaft.

Für eine letzte kritische Durchsicht der Arbeit und für seine stets aufgeschlossene Hilfsbereitschaft möchte ich

Herrn Oberarzt Dr.med. Christoph Reiners

danken.

Bei der technischen Durchführung der Arbeit war mir

Frau M. Oberleitner

eine unersetzliche Hilfe. Ich schulde ihr dafür besonders Dank.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1 BÖRNER, W., LAUTSCH, M., MOLL, E.:
Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen, Bedeutung der Anamnese und der klinischen Symptomatik.
Med. Welt (1965) 18

2 BÖRNER, W., LAUTSCH, M., MOLL, E., RAUH, E.:
Ein einfaches Punktesystem zur Verbesserung der klinischen Hyperthyreosediagnostik.
Med. Welt 19 (1968) 2463

3 BÖRNER, W., RUPPERT, G., MOLL, E.:
Zur Bedeutung der radio-immunologischen TBG-Bestimmung in der Schilddrüsendiagnostik.
Gemeinsame Tagung der Bayerischen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. und des Berufsverbandes Deutscher Nuklearmediziner e.V.
18./19. Mai 1979 in Würzburg

4 BOHNER, J., GEISLER, D., KALLEE, E.:
Vergleich von radio-immunologisch bestimmten freien Thyroxin mit FT_4/TBG und FT_4-Index.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 17 (1979) 144

5 BROWN - GRANT, K.:
Further studies of the metabolism of the thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine in the guinea-pig.
J. Physiol. 191 (1967) 167

6 CAVALIERI, R.R., CASTLE, J.N., GILBERT, S.L.:
A simplified method for estimating Free-Thyroxine Fraction in serum.
J. Nucl. Med. 10 (1969) 565

7 FIRMENPROSPEKT AMES:
TRILUTE, T_3-Test mit ^{125}J zur Prüfung der Schilddrüsenfunktion (Testanleitung).
Miles GmbH, Sparte Ames, Frankfurt

8 FIRMENPROSPEKT AMES:
TETRALUTE, T_4-Test mit ^{125}J zur Prüfung der Schilddrüsenfunktion (Testanleitung).
Miles GmbH, Sparte Ames, Frankfurt

9 FIRMENPROSPEKT CORNING:
IMMO-PHASE, Freies T_4 mit ^{125}J Radioimmunoassay Testsystem zur quantitativen, radioimmunologischen Freien-T_4-Bestimmung im Serum (Testanleitung).
IMA, Abt. Diagnostika, Gießen

10 GROSS, J., LEBLOND, C.P.:
Metabolism of the thyroid hormone in the rat as shown by physiological doses of labelled thyroxine.
J. Biol. Chem. 184 (1950) 489

11 HARLAND, W.A., ORR, J.S.:
A model of thyroxine metabolism, based on the effects of environmental temperature.
J. Physiol. 200 (1969) 297

12 HERRMANN, J.:
Diagnostische Bedeutung der freien Schilddrüsenhormone im Serum.
Int. Welt 4 (1979) 136

13 HERRMANN, J., KRÜSKEMPER, H.L.:
Bestimmung von freiem Thyroxin im Serum durch Gleichgewichtsdialyse.
In: Methoden der Hormonbestimmung, hsg. von Breuer, H., Hamel, D., Krüskemper, H.L.
Thieme Stuttgart 1975

14 HILLIER, A.P.:
Thyroxine dissociation in human plasma: Measurement of its rate by a continuous dialysis method.
Acta Endocrinol. 78 (1) (1975) 32-38

15 HÖHN, W.:
Methodische und klinische Prüfung zweier T_4-Tests zur Thyroxinbestimmung im Serum.
Diss. Würzburg 1974

16 IDEL, D.:
Der RES-O-MAT-ETR-TEST im Vergleich zum sogenannten "FREIES-THYROXIN-INDEX" in der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen.
Diss. Würzburg 1975

17 INGBAR, D.H., BRAVERMAN, L.E., DAWBER, N.A., LEE, G.Y.:
A new method for measuring the free thyroid hormone in human serum and an analysis of the factors that influence its concentration.
J. Clin. Invest. 44 (1965) 1967

18 LABHART, A., ROTHLIN, M.:
Beta-Rezeptorenblocker bei Hyperthyreose.
Der Internist 19 (1978) 538-541

19 MOLL, E., REINERS, Chr.:
Begleitheft zu den Übungen in Biomathematik.
Abteilung für Nuklearmedizin im Klinikum der Universität Würzburg (1980)

20 MÜLLER, F.W.:
Methodische und klinische Prüfung vier verschiedener Trijodthyronin-in-vitro-Tests in der Schilddrüsendiagnostik.
Diss. Würzburg 1975

21 ODSTRCHEL, G., HERTL, W., WARD, F.B., TRAVIS, K., LINDNER, R.E., MASON, R.D.:
New concepts for the assay of unbound thyroxine (FT_4) and thyroxine binding globulin (TBG).
Radioimmunoassay And Related Procedures In Medicine 1977, Vol. II, IAEA, Wien (1978)

22 OPPENHEIMER, J.H., SCHWARTZ, H.L., SHAPIRO, H.C., BERNSTEIN, G., SURKS, M.I.:
Differences in primary cellular factors influencing in metabolism and distribution of 3,5,3'-L-Trijodthyronine and L-Thyroxine.
J. Clin. Invest. 49 (1970) 1016

23 OPPENHEIMER, J.H.:
Role of plasma proteins in the binding, distribution and metabolism of the thyroid hormones.
New Engl. J. Med. 278 (1968) 1153

24 PFANNENSTIEL, P.:
Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen.
3. Aufl. Dietzenbach: Byk-Mallinckrodt 1979

25 PETERSEN, B.A., GIESE, R.W., LARSEN, P.R., KARGER, B.L.:
Measurement of free thyroid hormones in serum by dialysis and gas chromatography.
J. Clin. Chem. 23 (1977) 1389

26 PREMACHANDRA, B.N., GOSSAIN, V.V., PERLSTEIN, J.B.:
Increased free thyroxine in an euthyroid patient with thyroxine binding globulin deficiency.
J. Clin. Endocr. 42 (1976) 309

27 PRINCE, H.P., RAMSDEN, D.B.:
A new theoretical description of the binding of thyroid hormones by serum proteins.
Clin. Endocr. 7 (1977) 307-324

28 ROBBINS, J., RALL, J.D.:
Hormone transport in circulation:
Interaction of thyroid hormones and proteines in biological fluids.
Recent. Progr. Hormone Res. 13 (1957) 161

29 STERLING, K., HEGEDUS, A.:
Measurement of free thyroxine concentration in human serum.
J. Clin. Invest. 41 (1962) 1031

30 VOSBERG, H.:
Bestimmung des Serumthyroxinspiegels und der freien Thyroxinbindungskapazität.
Laboratoriumsblätter der Firma Behring 2 (1977) 63

31 ZIMMERMANN, H.:
Beeinflussung der Schilddrüsen-in-vitro-Diagnostik durch extrathyreoidale Erkrankungen und Medikamente.
Diss. Würzburg 1979

Lebenslauf

Name	Helmut Heinz Fichte
Geburtstag	26. November 1943
Geburtsort	Beuthen/Oberschlesien
Eltern	Helmut Heinrich Fichte, Leutnant-Ing., gestorben September 1943 vor der Halbinsel Hela im wissenschaftlichen Forschungsdienst der Kriegsmarine (U-Boot) Martha Fichte, geb. Haroska, Lehrerin a.D.
Geschwister	Keine
Staatsangehörigkeit	Deutsch (Flüchtlingsausweis A und C)
Familienstand	Verheiratet seit 15.12.1973 mit der Arzthelferin Theresia Fichte-Glanz, geb. Glanz Geburt des Sohnes Sebastian 07.06.1974 Geburt des Sohnes Florian 06.09.1976
Schulbildung	Volksschulen in Torgau/Elbe, Leipzig und Halle/Saale Ab Frühjahr 1954 Theodor-Möller-Volksschule in Kiel April 1955 bis Mai 1962 Max-Planck-Gymnasium in Kiel Juni 1962 bis Juli 1964 Röntgen-Oberrealschule in Würzburg 22.07.1964 Abitur

Studium	Ab 1964 Medizinstudium an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel 1966 Vorphysikum 1969 Physikum Ab 1969 Medizinstudium an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg 1973 Staatsexamen
Medizinal-assistentenzeit	15.02.1974 bis 31.12.1974 Rhön-Klinikum Bad Neustadt/Saale (Innere Medizin) 01.01.1975 bis 30.04.1975 Juliusspital in Würzburg (Chirurgie)
Approbation	01. Juli 1975
Bisherige berufliche Tätigkeiten	01. Juni 1975 bis 30. Juni 1976 Stationsarzt der Psychosomatischen Klinik Bad Neustadt/Saale 01. Juli 1976 bis 30. März 1978 Stationsarzt im Rhön-Klinikum (Innere Medizin und Rehabilitation) Bad Neustadt/Saale Seit 01. April 1978 Assistent an der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Würzburg

Würzburg, 2.6.80

Helmut Fiebig

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80